

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg

(Direktor: Prof. Dr. N. Henning)

Tierexperimentelle Untersuchungen
zur Frage der
paratumoralen und intramuskulären Cortisonwirkung
bei Strahlentherapie schnell wachsender Tumoren.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Horst Endisch
aus Rottach-Egern

1960



Dekan: Prof. Dr. E. Schreck

Referent: Prof. Dr. Dr. G. Barth

Correferent: Prof. Dr. N. Henning

Tag der mündl. Prüfung: 8. November 1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548815_0108

Sonderdruck aus
STRAHLENTHERAPIE

Band 116, Heft 4 (1961)

VERLAG URBAN & SCHWARZENBERG / MÜNCHEN UND BERLIN

Alle Rechte, auch die des Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe und der Übersetzung, vorbehalten

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen/Nürnberg (Direktor:
Prof. Dr. *N. Henning*) und dem Institut für Medizinische Strahlenkunde
und Strahlenschutz der Universität Gießen (Direktor: Prof. Dr. Dr. *G. Barth*)

Zusätzliche medikamentöse Behandlung des Tumorbettes

III. Mitteilung: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Cortisonwirkung bei paratumoraler und intramuskulärer Injektion unter der Strahlentherapie bösartiger Tumoren*

Von

Gunther Barth, Horst Endisch und Herbert Graebner

Mit 5 Abbildungen

In vorhergehenden experimentellen Untersuchungen wurde bereits die Frage geprüft, inwieweit eine zusätzliche pharmakologische Behandlung des Tumorbettes geeignet ist, das paratumorale Gewebe vor ungewollter Schädigung durch die Strahlung zu schützen und die Strahlenbehandlung von Tumoren zu unterstützen. Bei diesen Experimenten, die mit Actihaemyl [1] und Rutinion [2] vorgenommen wurden, schien uns die zusätzliche pharmakologische Behandlung des Tumorbettes neue Möglichkeiten für die Strahlenbehandlung von malignen Tumoren zu eröffnen. Die vorliegende Versuchsreihe soll diese Untersuchungen fortführen und die Frage klären, inwieweit eine Cortisonbehandlung der gesunden Tumorumgebung während der Strahlentherapie im 48-Stunden-Rhythmus [3] den Rückgang der Geschwulst und die Reaktion des Gesamtorganismus beeinflusst.

Es wurde schon verschiedentlich die Frage geprüft, inwieweit eine zusätzliche Applikation von Kortikoiden bei der Röntgenbestrahlung maligner Tumoren von Bedeutung ist. Unseres Erachtens muß man die Einwirkung von Kortikoiden am Ort der Applikation der Strahlen unterscheiden von der Behandlung der allgemeinen Erscheinungen der Strahlenkrankheit, soweit diese mit der NNR-Funktion in Beziehung stehen.

Hinsichtlich der Wirkung von NNR-Hormonen auf die Allgemeinerscheinungen der Strahlenkrankheit liegen widersprechende Berichte vor. *Ellinger* [4–8] konnte einen Schutzeffekt mit 11-Desoxycorticosteron (DCY) nachweisen. Auch *Langendorff* und *Lorenz* [9], *Edelmann* [10], *Kimeldorf* [11] und *Hornykiwytsh* [12] vertreten die Ansicht, daß die Allgemeinerscheinungen in der Strahlenwirkung durch die Nebennierenrinde gehemmt werden. Die genannten

* Herrn Prof. Dr. *H. Langendorff* zum 60. Geburtstag gewidmet.

Autoren sprechen der NNR eine bedeutende Rolle für die Abwehr der Allgemeinerscheinungen zu. Im gleichen Sinn haben sich *Tonutti*, *Hornykiewytsch* und *Sohre* [13] an Hand von Untersuchungen an adrenal- und hypophysektomierten Ratten ausgesprochen, die mit Cortison und DOCA behandelt wurden. Auch *Weichert* [14] konnte die Strahlenkrankheit durch Gabe von Desoxycorticosteron günstig beeinflussen. Im gleichen Sinne haben sich *Grattarola* und *Bossi* [15] ausgesprochen. Hingegen konnten *Straube*, *Patt* und Mitarb. [16], *Lambert*, *Maisin* und Mitarb. [17] sowie *Graham* und *Graham* [18] einen Schutzeffekt von DCA und NNR-Gesamtreaktion nicht nachweisen. Diese widersprechenden Beobachtungen konnten inzwischen von *Edelmann* und *Katsh* [19] sowie *Langendorff*, *Koch* und *Sauer* [20, 21] weitgehend aufgeklärt werden.

Über den Einfluß auf die Strahlenkrankheit bösartiger Tumoren liegen einige Arbeiten vor. So beobachtete beispielsweise *Würterle* [22] bei Frauen mit fortgeschrittenem Genitalkarzinom während der täglichen Fraktionierung ein besseres Allgemeinbefinden der Patientinnen nach Verabreichung eines NNR-Extraktes in ölgiger Lösung. *Freyer* [23] beschreibt bei der Strahlenkrankheit und bei Fällen tumorbedingter neurologischer Ausfallerscheinungen eine deutliche Besserung bei Kombination täglicher fraktionierter Röntgenbestrahlung mit Prednisolonapplikation und erklärt den therapeutischen Effekt auf die neurologischen Erscheinungen mit der günstigen Beeinflussung der Begleitentzündung und des Kollateralödems, die ihrerseits einen Teil der neurologischen Symptomatik ausmachen. *Scholz* [24] hat an Hand der Kontrolle der Leukozytenwerte einen günstigen Einfluß von Prednisolon auf die Leukopenie bei der Bestrahlung von Genitalkarzinomen beobachtet.

Eigene Versuche

Die folgenden Untersuchungen wurden an insgesamt 140 weißen Mäusen (männliches Geschlecht — vgl. *Langendorff*, *Koch* u. *Sauer* [21] —, gleiches Alter, etwa 20 g Körpergewicht, heterozygoter Händlerstamm) durchgeführt. Als Versuchstumor diente wiederum das sich rasch entwickelnde Sarkom 180, das in der von *Oettel* und *Wilhelm* [25] angegebenen Weise auf die Versuchstiere überimpft wurde. Nach 4 Tagen konnten bereits ein sicheres Angehen und im Verlauf des Tumorwachstums bis zum 20. Tag eine Vergrößerung bis zu 10 cm Volumen festgestellt werden (Abb. 1).

Zur zusätzlichen pharmakologischen Therapie wurde Solu-Decortin-H — ein wasserlösliches Prednisolon der Firma E. Merck AG., Darmstadt* — verwendet, das mittels isotoner Lösungen verdünnt werden konnte. Bei der Berechnung der Einzeldosis wurde eine Menge von 30 mg bei einem 70 kg schweren Menschen zugrunde gelegt. Da sich bereits in eigenen früheren Experimenten [1] eine Flüssigkeitsmenge von 0,2 cm als quantitatives Optimum herausstellte, wurde die Verdünnung so durchgeführt, daß sich 0,0086 mg Solu-Decortin-H auf 0,2 cm Ringerlösung verteilt befanden. Cortison wurde 2 Tage vor Bestrahlungsbeginn — das ist der 8. Tag nach Tumorüberimpfung — bis zum 24. Beobachtungstag gegeben.

Die Tiere wurden (nach der angegebenen Methode) mit 180 kV, 20 mA bei einer Gesamtfilterung von 0,5 mm Cu bestrahlt. Die Gesamtdosis betrug 4200 r, das sind 3570 r bei zweitägiger Bestrahlung [3].

* Für die Überlassung des Präparates sind wir der Firma Merck zu Dank verpflichtet.

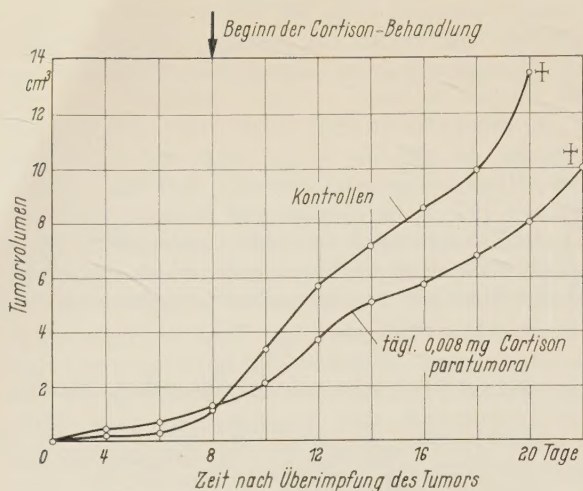


Abb. 1. Tumorwachstumskurve des Vorversuchs. Allgemeine, nach dem 16. Tag signifikant verschiedene Wachstumsverzögerung unter Cortison gegenüber den Kontrollen.

Ergebnisse des Vorversuchs

Der Vorversuch wurde an 20 Tieren vorgenommen. 10 Kontrolltiere dienten der Beobachtung des Tumorwachstums. Bei weiteren 10 Tieren wurde vom 8. Tag nach Überimpfung an Solu-Decortin-H in der oben angegebenen Einzeldosis von 0,0086 mg paratumoral appliziert, um die Cortisonwirkung zu untersuchen. Dabei konnte festgestellt werden, daß eine allgemeine, nach dem 16. Tag nach Überimpfung sogar signifikant verschiedene Wachstumsverzögerung gegenüber den Kontrollen bei guter Verträglichkeit des Präparates auftrat (Abb. 1).

Ergebnisse des Hauptversuchs

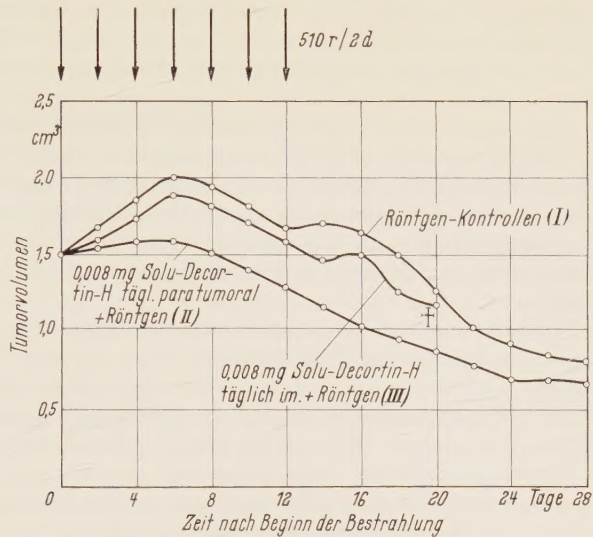
120 Mäuse wurden in 3 Gruppen zu je 40 Tieren aufgeteilt und nach dem in Tabelle 1 dargestellten Plan behandelt. Im Hauptversuch wurde zusätzlich zu der paratumoralen auch die parenterale, tumorferne Cortisonwirkung bei Strahlenbehandlung studiert. Auf eine mit 0,2 ccm Ringerlösung paratumoral behandelte Kontrollgruppe konnte verzichtet werden, da in einer vorhergehenden

Tabelle 1. Behandlungsplan des Hauptversuchs.

Gruppe	Anzahl der Versuchstiere	Behandlungsart	Gesamtdosis korrigiert*
I	40	$2 \times 300 \text{ r/2d} - 15\% = 510 \text{ r/2d}^{**}$ ab 8. Tag	3570 r
II	40	$510 \text{ r/2d} + 0,0086 \text{ mg Solu-Decortin-H tägl. paratumoral}$ ab 8. Tag	3570 r
III	40	$510 \text{ r/2d} + 0,0086 \text{ mg Solu-Decortin-H tägl. intramuskulär}$ ab 8. Tag	3570 r

* vgl. Barth, Graebner, Wachsmann [3]. ** d = „täglich“.

Abb. 2. Tumorstörgrößenänderung nach Bestrahlung im 48-Stunden-Rhythmus. Im Vergleich zu den Röntgenkontrollen deutlicher Unterschied in der anfänglichen Tumorentwicklung.



Untersuchung bereits geklärt wurde, daß Ringerlösung das Tumorstörgrößenwachstum des S 180 nicht beeinflußt [1].

Während das Tumorstörgrößen (Abb. 2) bei den Gruppen I und III nach Bestrahlungsbeginn weiter zunahm, konnte dies bei den paratumoral behandelten Tieren (Gruppe II) kaum beobachtet werden. Auch ein abermaliger geringer Anstieg der Tumorstörgröße sofort nach Absetzen der Bestrahlung war bei der Gruppe II im Gegensatz zu den Gruppen I und III nicht zu verzeichnen.

Aus den Absterbekurven (Abb. 3) geht hervor, daß sich bei den zusätzlich mit Cortison behandelten Tieren die Strahlenbelastung im Vergleich zu den

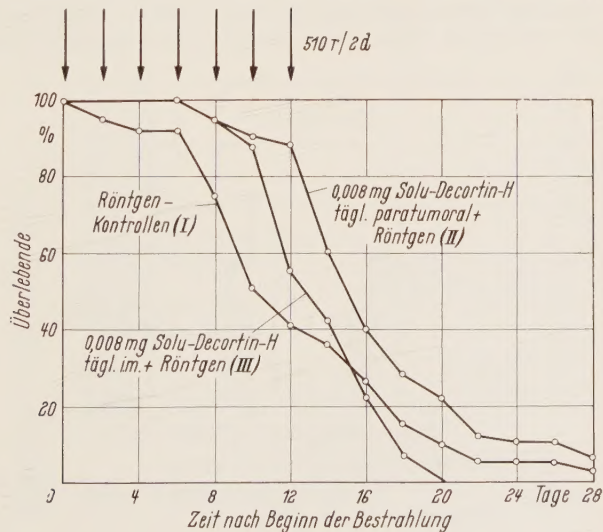


Abb. 3. Absterbekurven. Verenden aller parenteral mit Cortison behandelten Tiere mit dem 20. Tag nach Bestrahlungsbeginn.

Röntgenkontrollen 6 Tage nach Beginn der Bestrahlung bemerkbar machte. Während jedoch in der Gruppe III am 20. Tag alle Tiere verendet waren, lebten in der Gruppe der paratumoral behandelten zu dieser Zeit noch 21% der Tiere.

Diskussion der Versuchsergebnisse

Der Vorversuch erbrachte eindeutig ein verzögertes Tumorwachstum unter paratumoraler Cortisonwirkung. Da man weiß, daß Kortikoide einen hemmenden Einfluß auf Proliferation und Ödembildung besitzen, wäre hier an einen vorübergehenden Infiltrationsstop des Malignoms zu denken, wobei gleichzeitig eine vermehrte Ausschwemmung eventuell vorhandener Ödeme verursacht wurde.

Im Hauptversuch wurde an bestrahlten Tumoren nicht nur die lokale, sondern auch die tumorferne Geschwulstbeeinflussung des Cortison untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß sich ein annähernd gleicher Verlauf der Tumorentwicklung der Röntgenkontrollen und der intramuskulär mit Solu-Decortin-H behandelten Tiere zeigte, während das Tumolvolumen der zusätzlich paratumoral mit Cortison behandelten Tiere kaum noch zunahm.

Vergleicht man dieses Ergebnis mit den beiden vorangehenden Untersuchungen, so ergibt sich hinsichtlich der Entwicklung des Tumolvolumens bei paratumoraler Behandlung etwa das gleiche Bild, wie es in der I. Mitteilung [1] beschrieben wurde. Die Absterbequote ist jedoch bei der Cortisonbehandlung erheblich höher. Dies bestätigt die Auffassung von *Langendorff, Koch und Sauer* [21], daß die Funktion der Nebenniere nur kurzfristig nach Bestrahlung einen Schutzeffekt gegenüber dem Strahlenschaden darzustellen vermag. Selbstverständlich trifft das nicht nur für die parenterale, auf die Nebenniere vermehrt gezielte Wirkung, sondern in geringerem Maße auch für die Steroidzufuhr am Ort der Strahlenapplikation zu. Schließlich darf bei der Anwendung des kurzfristigen Strahlenschutzes bei paratumoraler Injektion und im geringeren Maße auch bei parenteraler Gabe nicht vergessen werden, daß es sich ausschließlich um männliche Tiere handelt, bei denen offenbar diese Steroidzufuhr einen Strahlenschutz auszuüben vermag, während *Graham, Graham und Graffeo* [26] bei weiblichen Tieren eine Sensibilisierung nach Steroidzufuhr beobachteten.

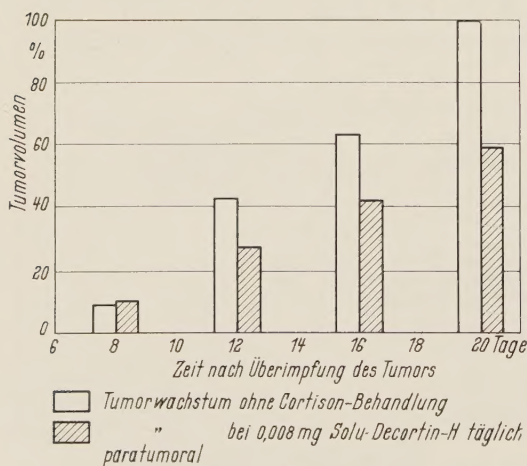


Abb. 4. Verzögerung des Tumorwachstums unter täglicher paratumoraler Cortisonwirkung.

Es muß nach *Langendorff, Koch und Sauer* [21] ein deutlicher Unterschied in der Strahlenempfindlichkeit der Geschlechter angenommen werden. Für das Ergebnis unserer Untersuchung muß also einschränkend noch gesagt werden, daß es sich um eine Wirkung bei männlichen Tieren handelt.

Dabei ist noch zu erwähnen, daß die Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere nicht nur durch den Tumor, sondern auch bei etwa 70% der Tiere durch eine zusätzliche Ulzeration des Tumors mit Infektion herabgesetzt war. Man kann vielleicht einwenden, daß die Cortisondosis bei parenteraler Gabe nicht ausgereicht hat. Dem widerspricht jedoch die Tatsache, daß die nur mit Röntgenstrahlen behandelten Tiere die Behandlung besser vertrugen, wobei die Signifikanz dieses Ergebnisses allerdings fraglich ist. Eindeutig ist aber die bessere Verträglichkeit während der paratumoralen Injektion.

Um hier einen besseren Überblick über das Ergebnis dieser Behandlung zu bieten, wurde abermals nach einem von *Barth, Graebner und Wachsmann* [3] angegebenen Schema der Behandlungserfolg in einem Diagramm skizziert. Dabei wird aus der Zahl der Überlebenden und der Größe des Tumors in Prozent für jede Gruppe eine Resultante gebildet, die ein relatives Maß für den Behandlungserfolg darstellt. Um eine Verbesserung oder Verschlechterung durch die Therapie während der Beobachtungszeit beurteilen zu können, muß der Tumor zu Behandlungsbeginn eine bestimmte Größe erreicht haben, die im relativen Maßstab unseres Verfahrens auf 50% angesetzt wird. Abbildung 5 veranschaulicht eine vom 12. bis zum 16. Tag verlaufende signifikant verschiedene Erfolgsdifferenz der paratumoral mit Cortison behandelten Gruppe gegenüber reinen Röntgenkontrollen. Auch bei den intramuskulär mit Cortison behandelten Tieren war bis zum gleichen Zeitpunkt noch ein positiver Effekt vorhanden.

Es kann somit abschließend gesagt werden, daß die zusätzliche Behandlung mit Cortison im vorliegenden Tierversuch bei paratumoraler Applikation einen besseren Erfolg gezeitigt hat als bei der bisher üblichen parenteralen, wobei die Cortisonwirkung nur eine begrenzte Zeit einen günstigen Einfluß auszuüben vermag. Bei parenteraler Gabe tritt sogar im Anschluß an die positive Wirkung eine negative durch vermehrtes Absterben der Tiere gegenüber den nur mit Röntgenstrahlen behandelten Tieren ein.

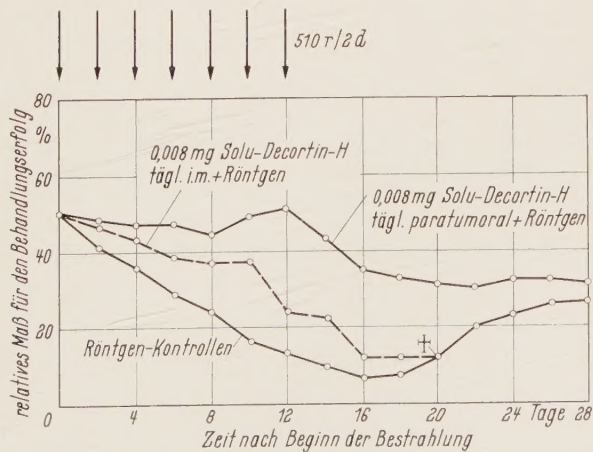


Abb. 5. Behandlungserfolg. Signifikanter Unterschied bei-der mit Cortison behandelten Tiergruppen gegenüber Röntgenkontrollen zwischen dem 12. und dem 16. Tag nach Bestrahlungsbeginn.

Zusammenfassung

Aus den beschriebenen tierexperimentellen Untersuchungen an 140 weißen Mäusen geht hervor, daß Cortison in Form des Solu-Decortin-H (E. Merck AG., Darmstadt), paratumoral verabreicht, das Tumorstadium hemmt und unter Strahlenbehandlung nur während der Bestrahlungszeit einen günstigen Einfluß auf Tumorregression und mesenchymale Strahlenreaktion ausübt. Die Überlebenszeit der Tiere wurde bei parenteraler Verabreichung nur anfänglich verbessert, später verschlechtert.

Summary

Animal experiments done on 140 white mice have shown, that Cortison, as Solu-Decortin-H (E. Merck AG., Darmstadt), given adjacent to a tumor stops the tumor growth. At an irradiation treatment it is only during irradiation time, that it has a favourable effect on the tumor regression and on the mesenchymal irradiation reaction. Parenteral administration impaires the survival time of the animals after an initial improvement.

Résumé

Les recherches de l'expérimentation animale sur 140 souris blanches montrent que la cortisone sous forme de Solu-Decortin-H (E. Merck AG., Darmstadt), administrée par voie paratumorale, inhibe la croissance de la tumeur et n'exerce une influence favorable sur la regression tumorale et la radio-réaction mésenchymateuse que lorsqu'elle est administrée au cours de l'irradiation. Le taux de survie des animaux, traités par voie parentérale, n'est influencé favorablement qu'au début, puis est aggravé.

Schrifttum

1. Barth, G., H. Graebner u. H. Strößenreuther: Strahlentherapie 113 (1960): 584. —
2. Barth, G., u. H. Graebner: Strahlentherapie 115 (1961): 310. — 3. Barth, G., H. Graebner u. F. Wachsmann: Strahlentherapie 112 (1960): 280. — 4. Ellinger, F.: Radiology 51 (1948): 394. — 5. Ders.: Science 104 (1946): 502. — 6. Ders.: Proc. Soc. exp. Biol. 64 (1947): 31. — 7. Ders.: Radiology 50 (1948): 234. — 8. Ellinger, F., E. Roswit u. S. M. Glasser: Amer. J. Roentgenol. 61 (1949): 387. — 9. Langendorff, H., u. W. Lorenz: Strahlentherapie 88 (1952): 177. — 10. Edelmann, A.: Amer. J. Physiol. 1951: 165. — 11. Kimeldorf, D. J., u. M. Kimeldorf: Naval. Radiol. Defence Lab. Rep. 1949: 241. — 12. Hornykiewytsch, Th.: Strahlentherapie 86 (1952): 175. — 13. Tonutti, E., Th. Hornykiewytsch u. W. Sohre: Strahlentherapie 90 (1953): 429. — 14. Weichert, U.: Strahlentherapie 71 (1942): 127. — 15. Grattarola, R., u. M. Bossi: Minerva ginec. (Torino) 2 (1950): 188. — 16. Straube, R., H. N. Patt, E. B. Tyree u. D. E. Smith: Proc. Soc. exp. Biol. 71 (1949): 539. — 17. Lambert, G., J. Maisin, F. Mandart, F. Meersseman, G. Podio u. E. Pluggers: C. Rend. Soc. Biol. 144 (1950): 499. — 18. Graham, I. B., u. R. M. Graham: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 35 (1949): 102. — 19. Edelmann, A., u. S. Katsh: Amer. J. Physiol. 168 (1952): 626. — 20. Langendorff, H., R. Koch u. H. Sauer: Strahlentherapie 93 (1954): 37. — 21. Dies.: ebenda 93 (1954): 44. — 22. Würterle, A.: Münch. med. Wschr. 1958: 155. — 23. Freyer, B.: Strahlentherapie 110 (1959): 401. — 24. Scholz, H.: Zbl. Gynäk. 81 (1959): 1065. — 25. Oettel, H., u. G. Wilhelm: Arzneimittelforsch. 4 (1959): 695. — 26. Graham, I. B., R. M. Graham u. A. J. Graffeo: Endocrinology 46 (1950): 434.

Lebenslauf

Als erstes von drei Kindern des Verwaltungsdirektors a. D. Anton Endisch und seiner Ehefrau Marie, geborene Hansa wurde ich, Horst Josef Endisch am 5. September 1930 in Holeditz/Sudetenland geboren. In Luditz besuchte ich von 1937 bis 1941 die Volksschule. Nach einem Jahr an der Oberrealschule in Elbogen gehörte ich als Schüler bis 1945 der Oberrealschule in Karlsbad an. Anschließend an die Vertreibung 1945 kam ich an die Oberrealschule Ansbach. Dort legte ich am 13. Juni 1950 mein Abitur ab. Im Wintersemester 1950/51 begann ich in Erlangen mit dem Medizinstudium und bestand hier im Frühjahr 1954 die Ärztliche Vorprüfung. Einen Teil meiner klinischen Semester verbrachte ich in Freiburg/Br. und legte im Frühjahr 1959 in Erlangen mein Medizinisches Staatsexamen ab. Anschließend war ich als Medizinalassistent ein Jahr lang am Marktkrankenhaus in Holzkirchen/Obb. und vom 25. Juli bis 30. September 1960 an der II. Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg tätig. Während dieser Zeit führte ich den experimentellen Teil meiner Dissertation durch.

Erlangen, den 25. Oktober 1960

